

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ  
КАФЕДРА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**

УДК: 616.12-005.4-039.3-06:616.379-006.64(043.3)

**Олейніченко Жанна Миколаївна**

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У  
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:  
Орловський Віктор Феліксович,  
Завідувач кафедри сімейної  
медицини, доктор мед. наук,  
професор

Суми, 2016

## Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Механізми патогенетичного зв'язку ішемічної хвороби серця та порушення вуглеводного обміну.....	8
1.2 Клінічні особливості перебігу ІХС у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.....	12
1.3 Вплив цукрового діабету на розвиток судинного атеротромбозу.....	16
1.4 Метаболічна терапія при поєднанні цукрового діабету 2 типу та ІХС.....	19
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Матеріали та методи дослідження .....	21
2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих .....	23
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	30
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	34
ВИСНОВКИ .....	36
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	38

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АПФ - ангіотензин-перетворювальний фермент

ГХ - гіпертонічна хвороба

АГ – артеріальна гіпертензія

ЕКГ - електрокардіографія

ЕхоКГ - ехокардіографія

ЗХС - загальний холестерин

ІМТ - індекс маси тіла

ІА - індекс атерогенності

ІХС - ішемічна хвороба серця

ЛШ - лівий шлуночок

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності

ТГ - тригліцериди

ЧСС - частота серцевих скорочень

ЦД - цукровий діабет

НbA1c% - глікозильований гемоглобін

ЗТГ – загальні тригліцериди

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ІМ – інфаркт міокарда

ГТБ – глюкозо-транспортний білок

ХОК – хвилинний об'єм крові

ВЖК – вільні жирні кислоти

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

САТ – систолічний артеріальний тиск

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЗПОС – загальний периферичний опір судин

СРП – С-реактивний протеїн

ВНС – вегетативна нервова система

МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія

## ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) являє собою одну з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що обумовлено високою захворюваністю та його поширеністю, частим виникненням хронічних мікро- та макросудинних ускладнень. ІХС у хворих ЦД 2 типу зустрічається в 2-4 рази частіше, ніж серед людей того ж віку без діабету [4, 21]. Слід зауважити, що 3 з 4 хворих цукровим діабетом помирають від причин, пов'язаних з атеросклерозом, і в більшості випадків (75%), від ІХС [10, 25]. Реальна кількість хворих в нашій країні на ЦД складає близько 2-2,5 млн. і це є медико-соціальною проблемою в плані серцево-судинної захворюваності [5]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що ризик коронарних ускладнень у хворих на ЦД без ІХС дорівнює ризику у хворих, які вже мають клінічні прояви ІХС[2]. Так, за даними S. Haffner et al. при 7-річному спостереженні ІМ або коронарна смерть зустрічалися у 20 % пацієнтів з ЦД і лише у 3,5 % пацієнтів без діабету[22]. У групі хворих, які страждають на ЦД і перенесли ІМ, повторний ІМ та смерть спостерігалися в 45% випадків, на відміну від хворих без ЦД 2 типу, у яких подібні стани зустрічалися в 18,8% випадків[9]. Проблема зниження смертності від серцево-судинних захворювань, які є основним чинником смертності хворих з ЦД 2 типу, залишається предметом особливої уваги сучасної медицини, служби охорони здоров'я та всього суспільства. При ураженні серцево-судинної системи вмирають 65-70% хворих з ЦД 2 типу [6]. Гіпертриглицеридемія зі зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності — типова зміна ліпідного профілю при цукровому діабеті 2 типу. Рекомендовано енергійне лікування пацієнтів з цукровим діабетом для досягнення рівня загального холестерину нижче 5,0 ммоль/л (ліпопротеїдів низької щільності, нижче 3,0 ммоль/л). У випадку відсутності явних ознак атеросклерозу ризик розвитку ІХС у найближчі 10 років складає 30%.[15].

Таким чином, за допомогою багатоцентрових міжнародних досліджень з вивчення ІХС у сполученні з ЦД 2 типу було виявлено ряд проблем, які пов'язані з перебігом та методами лікування ІХС, однак і на теперішній час недостатньо визначено перебіг та прогноз у цієї групи хворих, не розроблені об'єктивні клініко-діагностичні критерії розвитку ускладнень ІМ, залишаються невирішеними проблеми вибору патогенетично обґрунтованих методів лікування ІХС у сполученні з ЦД 2 типу[16]. Розробка цього напрямку дозволить розробити заходи вторинної профілактики та прогнозувати перебіг ІХС у сполученні з ЦД, своєчасно призначити хворим додаткові медикаментозні методи лікування. Отже, наявність багатьох невирішених питань, що потребують вивчення, і визначили мету і завдання проведення даного дослідження.

**Мета:**

Дослідження особливостей клінічного перебігу ІХС у хворих на цукровий діабет 2 типу. На підставі отриманих даних вдосконалити ефективність лікування шляхом використання препарату левокарнітину (Карнівіт).

**Задачі дослідження:**

1. Провести вивчення особливостей перебігу ІХС у хворих з цукровим діабетом 2 типу.
2. Оцінити ступінь порушення ліпідного обміну та ехокардіографічних показників у хворих на ІХС з ЦД 2 типу.
3. Оцінити ефективність метаболічної терапії на фоні стандартної терапії ІХС та ЦД 2 типу, розробити диференційовані підходи до лікування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Об'єкт дослідження:** ішемічна хвороба серця у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Предмет дослідження:** метаболічна терапія на фоні базисної терапії хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу.

**Методи дослідження:**

1. Клінічний аналіз крові.
2. Визначення глікемії натще, глікемічного профілю.
3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, ЗТГ, амінотрансфераз.
4. Підрахунок індекса маси тіла.
5. ЕКГ.
6. ЕхоКГ.

**Наукова новизна:** вивчено вплив метаболічної терапії на фоні стандартної терапії на клінічний перебіг ІХС, показники ліпідного спектру, структурно-функціональний стан міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет. Запропоновано схему лікування ІХС з додаванням метаболічної терапії.

Особистий внесок здобувача. Було проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми. Проведено відбір та клінічне обстеження хворих в динаміці

лікування. Узагальнені та проаналізовані результати клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформовані наукові висновки та практичні рекомендації.

#### **Апробація результатів дослідження.**

Матеріали магістерської роботи представлено на науково-практичній конференції студентів та молодих вчених « Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми, 2015-2016рр.).

Опубліковано тези:

1. Орловський В.Ф., Жаркова А.В., Олейніченко Ж.М., Фільчакова М.Г. «Оцінка скоротливої функції міокарда лівого шлуночка у хворих цукровим діабетом 2 типу на фоні ішемічної хвороби серця» // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини». – Суми-2015.
2. Орловський В.Ф., Жаркова А.В., Олейніченко Ж.М. «Ефективність застосування препарату Карнівіт у комплексній терапії ішемічної хвороби серця на фоні цукрового діабету 2 типу». // Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання клінічної та теоретичної медицини». – Суми-2016.

### 1.1. Механізми патогенетичного зв'язку ішемічної хвороби серця та порушення вуглеводного обміну

Інсулін має на серце пряму і непряму дію. Пряма дія полягає у збільшенні надходження глюкози та лактату у серцевий м'яз і стимуляції їх окислення. Інсулін збільшує та стимулює активність ГТБ 4 і перенесення ним глюкози у міокард, активує гексокиназу і глікогенсинтетазу, збільшує утворення глікогену у міокарді [3]. Його непрямий ефект полягає в регулюючому впливі рівня жирних кислот і кетонових тіл у плазмі крові, гальмуванні ліполізу і кетогенезу в печінці (після їжі) [8]. Інсулін знижує концентрацію жирних кислот і кетонових тіл у плазмі крові, пригнічує їх надходження до серця [5]. В умовах дефіциту інсуліну і інсулінорезистентності вказані механізми порушуються. Змінюється метаболізм глюкози і жирних кислот, зменшується кількість і активність ГТБ 4 і перенесення ними глюкози в клітини. В плазмі крові підвищується концентрація жирних кислот і знижується надходження глюкози і лактату до серця [3].

Епідеміологічні дослідження свідчать про існування зв'язку між рівнем глікозильованого гемоглобіну, ризиком розвитку серцево-судинних захворювань із смертельним наслідком захворювання. При збільшенні рівня глікозильованого гемоглобіну на 1 % ризик розвитку серцево-судинних захворювань зростає на 10 % [16].

Розвитку інсулінорезистентності сприяє ряд чинників. Перш за все це генетично обумовлене зниження числа інсулінових рецепторів, що приводить до дефіциту глюкозотранспортних білків [8]. У розвитку інсулінорезистентності можуть мати значення мутації генів (гена субстрата інсулінового рецептора, гена глікогенсинтетази, гормон-чутливої ліпази,  $\beta$ -адренорецепторів та ін.), а також молекулярні дефекти білків, що передають сигнали інсуліна (збільшення експресії Rad-белка і UPC-1 - інгібітора тирозинкінази інсулінового рецептора у м'язовій тканині, зниження мембранної концентрації і активності внутрішньоклітинних транспортерів глюкози - GLUT-4 у м'язовій тканині) [5].

Велика роль у розвитку інсулінорезистентності належить зовнішнім чинникам, серед яких перше місце займає андрогенне або абдомінальне ожиріння. Не менш важливим є і зниження об'ємного кровотоку у капілярах скелетних м'язів, пов'язане з вазоконстрикцією.



В результаті зниження об'ємного кровотоку в скелетних м'язах збільшується шлях дифузії глюкози до клітин [4].

Вісцеральна жирова тканина на відміну від жирової тканини іншої локалізації багатше іннервована, має ширшу мережу капілярів і безпосередньо сполучається з порталною системою [1]. Вісцеральні адипоцити мають високу щільність  $\beta$ -адренорецепторів (особливо  $\beta$ 3-типа), кортикостероїдних і андрогених рецепторів і відносно низьку щільність  $\beta$ 2-адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку - до антиліполітичної дії інсуліну [3]. Крім того, встановлено, що жирова тканина володіє ауто-, пара- і ендокринною функцією і секретує велику кількість біологічно активних речовин, здатних викликати розвиток супутніх ожирінню ускладнень, у тому числі і інсулінорезистентності. Між ступенем розвитку абдомінально-вісцеральної жирової тканини і вираженістю інсулінорезистентності існує пряма залежність [5]. Поєднання інсулінорезистентності та гіперінсулінемії є пусковим моментом для цілого ряду метаболічних порушень. Хронічна гіперінсулінемія веде до прискорення реабсорбції натрію у ниркових каналцях. Відповідно збільшується реабсорбція води, підвищується ХОК[5]. Оскільки інсулін відноситься до гормонів, регулюючих трансмембранний іонний транспорт, то при гіперінсулінемії збільшується внутрішньоклітинна концентрація  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ , що супроводжується підвищенням чутливості гладкої мускулатури судин до пресорного впливу норадреналіну і ангіотензину II та зростанню ЗПОС. Зростанню ПО сприяє і порушення синтезу оксиду азоту, пов'язане з підвищенням концентрації у крові вільних жирних кислот, що особливо часто має місце при абдомінальному ожирінні[14].

При абдомінальному ожирінні у вісцеральних адипоцитах зважаючи на недостатню антиліполітичну активність інсуліну посилюється ліполіз, і переважно у воротну вену поступає надмірна кількість ВЖК. У печінці ВЖК перешкоджають зв'язуванню інсуліна гепатоцитами, викликаючи розвиток інсулінорезистентності на рівні печінки. Це супроводжується зниженням екстракції інсуліну печінкою і розвитком системної гіперінсулінемії [5].

У свою чергу гіперінсулінемія порушує ауторегуляцію інсулінових рецепторів, що підсилює периферичну інсулінорезистентність. Крім того, ВЖК пригнічують гальмівну дію інсуліну на глюконеогенез, сприяючи збільшенню продукції глюкози печінкою, перешкоджають утилізації глюкози міоцитами, що також сприяє розвитку гіперглікемії і компенсаторній гіперінсулінемії [3].

Оскільки інсулін регулює синтез печінкою ЛПДНЩ, підвищення його концентрації у крові супроводжується зростанням синтезу ТГ [4]. Одночасно з цим знижується активність ліпопротеїніпази - ферменту, який також знаходиться під контролем інсуліну і при інсулінорезистентності виявляється нечутливим до його впливу. Зниження ліполітичної активності плазми веде до уповільнення елімінації ЛПДНЩ. В результаті у крові підвищується концентрація ЛПДНЩ, ТГ [10]. Варто відзначити, що при інсулінорезистентності частинки ЛПДНЩ відрізняються меншим розміром, володіють щільнішим ядром холестерину, активніше підхоплюються з кровотоку відповідними рецепторами, і в результаті вони самі виявляються «високоатерогеними». У свою чергу пониження активності ліпопротеїніпази супроводжується пониженням змісту ЛПВЩ, оскільки вони утворюються в організмі у процесі гідролізу ЛПДНЩ. Більш того, гіперінсулінемія підсилює катаболізм ЛПВЩ [14].

Таким чином, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія супроводжуються розвитком дисліпідемії, що характеризується підвищенням концентрації ТГ та зниженням концентрації ЛПВЩ, в плазмі крові. [13]. Необхідність збереження гомеостазу та оптимальних для кровопостачання органів і тканин параметрів реологій крові вимагає видалення з кровотоку надмірної кількості ліпідів. Цей процес припускає залучення всіх можливих захисних систем організму і може здійснюватися різними шляхами [14].

До того ж проникненню ліпідів у стінку артерій, тобто розвитку атероматозу, сприяє і сама гіперінсулінемія. Оскільки стінки судин є інсуліночутливими, то під впливом надлишку інсуліну збільшується активність рецепторів ЛПНЩ на поверхні ендотелію судин і зростає проникненість ендотелію для ліпідів [30]. Підвищення концентрації у крові інсуліну приводить до посиленої проліферації гладком'язових клітин і фібробластів, активації синтезу колагену - однієї із основних складових атеросклеротичного пошкодження [7]. Будучи фактором росту, інсулін стимулює утворення і інших речовин з подібною дією, наприклад інсуліноподібних факторів росту 1 і 2. Все це приводить до звуження просвіту артерій і зростання ПО. Це положення підтверджують і численні експериментальні дослідження на тваринах, і той факт, що активна інсулінізація хворих цукровим діабетом, може, за даними ряду авторів, підвищити ризик атеросклеротичного ураження великих судин [31]. Гіперінсулінемія зростає в залежності від розвитку інсулінорезистентності. Це продовжується до тих пір, поки  $\beta$ -клітини острівцевого апарату підшлункової залози зберігають здатність до збільшення секреції інсуліну. Проте з певного моменту гіперсекреція інсуліну виявляється

недостатньою для підтримки нормальної чутливості тканин до глюкози, компенсаторні можливості підшлункової залози виснажуються, розвивається цукровий діабет 2-го типу [29].

Отже, гіперінсулінемія спочатку є компенсаторною реакцією на інсулінорезистентність і направлена на підтримку нормального транспорту глюкози до клітини. Макроваскулярні ускладнення починають розвиватися на етапі порушення ПТГ. Встановлено, що у хворих з порушеною толерантністю до глюкози глибоке пригнічення ендотеліальної функції виявляється через 1 годину після навантаження 75г глюкози і поліпшення її через 2 години, у порівнянні із здоровими особами, у яких вона повністю відновлюється. У хворих на ЦД 2 типу поліпшення ендотеліальної функції через 2 години після навантаження глюкозою взагалі не відбувається [28].

Багаторічними проспективними дослідженнями з проблеми ЦД була багато разів підтверджена провідна роль гіперглікемії у формуванні пізніх ускладнень захворювання [23, 32] . Відомо, якщо розглядати гіперінсулінемію і персистуючу гіперглікемію як предиктори атеросклерозу, то патогенез і морфогенез діабетичного ураження серця обумовлені не тільки впливом гіперінсулінемії на ендотелій судин, енергетичні і метаболічні процеси в міокарді, але і безпосередньо пов'язані з токсикометаболічним пошкодженням кардіоміоцитів [28]. Причиною прижиттєвого руйнування структур кардіоміоцитів, порушення структури сарколеми і її дериватів, зміни іонної рівноваги і зниження активності актоміозинового комплексу кардіоміоцитів, швидше за все, є пряма глюкозотоксичність і виражена тканинна гіпоксія [12].

## **1.2. Клінічні особливості перебігу ІХС у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.**

Найбільш ранньою ознакою ураження міокарда при ЦД є поява дисфункції діастоли з подовженням релаксації діастоли з подальшим приєднанням дилатації порожнини лівого шлуночку і розвитком прогресуючої серцевої недостатності (застійна кардіоміопатія), порушень ритму [11]. Про наявність ригідності діастоли міокарду свідчить, за даними ехокардіографії, більш виражене підвищення кінцевого тиску діастоли в порівнянні з кінцевим об'ємом діастоли лівого шлуночку. Порушення скоротливої функції міокарду виявляється клініцистами у хворих цукровим діабетом навіть на тлі компенсації метаболізму і відсутності мікро- і макроангіопатій, гіпертензії [27].

Патогенез збільшення жорсткості міокарду, на думку більшості кардіологів, пов'язаний з порушенням транспорту кальцію, електромеханічним дисбалансом, що супроводжується асинхронністю розслаблення і механічними чинниками [17]. Важливе значення надається внутрішньокардіальному чиннику - дезорганізації м'язових волокон гіпертрофованого міокарда. [31].

Для діабетичного серця характерний фіброз міокарду, який може бути пов'язаний з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму NO і кальцію, а також з проліферативними процесами, обумовленими дією інсуліну та інсуліноподібного фактору роста. Такі чинники ризику як АГ і дисліпідемія прискорюють розвиток або сприяють прогресуванню діабетичної кардіоміопатії [17]. Приєднання ІХС ускладнює її течію. Вираженість цього синдрому залежить від ступеня гіпертрофії лівого шлуночку, при невеликій тривалості захворювання він поєднується з гіперкінетичним синдромом [12].

ІХС у хворих на ЦД може розглядатись як макроангіопатія коронарних судин, макроангіопатія, яка у своїй більшості є наслідком прискореного атеросклерозу - атероматозного процесу, що розвивається раніше і прогресує швидше у хворих цукровим діабетом у порівнянні із загальною популяцією. Крім атеросклерозу в крупних артеріях виявляється кальциноз середньої оболонки артерій (склероз Менкеберга) і дифузний артеріофіброз [3].

Коронарний атеросклероз у хворих ЦД характеризується множинністю стенозів у проксимальній і дистальній частині однієї і тієї ж судини, переважанням дрібних, гемодинамічно незначущих стенозів. Багатосудинне ураження коронарних артерій

підтверджене численними дослідженнями [12], а також ретроспективним аналізом 1133 коронарограм хворих ЦД (порівняно з 9300 хворими без ЦД), яким була проведена перкутана ангіопластика [26]. При цьому, ангіографічно визначений колатеральний кровоток спостерігається тільки у 10,3 % хворих ЦД в порівнянні з 41,5 % у осіб без діабету, що може бути обумовлене, наявністю специфічної мікроангіопатії, пошкодженням ендотелію і нездатністю виділення останнім судинорозширювальних чинників, а також відсутністю достатнього градієнта перфузійного тиску на тлі превалювання дрібних звужень коронарних артерій [12].

Відсутність адекватного колатерального кровотоку разом з прогресуючим атеросклерозом коронарних судин, визначеного за допомогою ангіографії, може бути причиною поганого прогнозу захворювання і гіршого виживання з частим розвитком серцевої недостатності після ІМ [30].

ІХС у хворих ЦД має ряд клінічних особливостей, до яких, перш за все, відносять - ранній розвиток і важкий перебіг. Клінічно ІХС може проявлятися нападами стенокардії, які в початковій стадії розвитку виникають при фізичній або емоційній нарузі (стенокардія напруги). При прогресуючому атеросклерозі коронарних артерій виникає стенокардія спокою. [33]. При електрокардіографічному дослідженні виявляються ознаки ішемії міокарду (субендокардіальна - позитивні "коронарні" зубці Т, субепікардіальна – «від'ємні коронарні" зубці Т). Пошкодження міокарду підтверджуються зсувом сегмента S-T (горизонтальне, косонизхідне) у вигляді зниження (субепікардіальне) або його підйому (субендокардіальне) по відношенню до ізолінії. Вказані зміни на ЕКГ у спокої можуть не реєструватися і виявляються тільки після нападу стенокардії або фізичного навантаження. [15].

Патогенез міокардіальних порушень включає 3 основні механізми: пошкодження кардіоміоцитів, мікроциркуляторні і нейровегетативні порушення. Перший механізм пов'язаний з порушенням метаболізму кардіоміоцитів, що доведене морфологічними дослідженнями, які дозволили виявити ультраструктурні ознаки пошкодження всіх видів обміну речовин в кардіоміоцитах і, в першу чергу, зниження ефективності енергетичних, пластичних процесів і зміну іонного метаболізму. Ці порушення створюють основу зниження скоротливої функції міокарду [29, 8].

Другий - ґрунтується на пошкодженні дрібних артерій міокарду, як одного з проявів генералізованої мікроангіопатії, що характерна для ЦД і включає зміни дрібних судин нирок, очей, нервової системи та ін. органів [20].

На основі гістоультраструктурних досліджень ендоміокарда при використанні матеріалу, отриманого при ендоміокардіальній біопсії, патоморфологи виділили, як у хворих ЦД 2 типу з вираженими ознаками коронарного атеросклерозу, так і без нього, комплекс характерних змін: гіпертрофія кардіоміоцитів, дифузний склероз інтерстиціальних тканин, накопичення альфа- і бета-глікогена, ліпідна інфільтрація кардіоміоцитів, мікромітохондріоз з вираженим поліморфізмом, розширення каналців саркоплазматичної мережі, розширення і поглиблення Т-системи, гіперплазія пластинчастого комплексу (Гольджі) з появою гранул, локальний міоцитоліз. Виявлений спазм артеріол із витонченням їх стінок, осміофілія ендотеліоцитів, адгезія формених елементів крові, сладж-феномен, потовщення базальної мембрани судин, наявність незрілих еластичних волокон, аморфного преципітату і різноспрямованих колагенових волокон. Капілярне русло також характеризувалося різкою осміофілією ендотелію, зниженням активності мікропіноцитозу, розширенням і розшаруванням базальної мембрани капілярів, явищами сладжа еритроцитів, адгезією еритроцитів і тромбоцитів або утворенням тромбів в просвіті капілярів і венул. Вказані морфологічні зміни виникали ще до розвитку атеросклерозних бляшок і створювали основу для їх виникнення [18].

Розвиток гіалінозу і потовщення базальної мембрани мікросудин міокарду при ЦД 2 типу знижує здатність артеріол до вазодилатації, що призводить до вираженого зменшення перфузії і обмеження ауторегуляторного потенціалу[16].

Третій механізм включає ураження вегетативної нервової системи і, як результат, формування нейровегетодистрофії. При морфологічному дослідженні виявлений розвиток апоптичної дегенерації, втрата синаптичних пузирків, поява великих вакуолей в цитоплазмі симпатичних гангліїв [10].

Підтвердженням ураження вегетативної нервової системи у хворих ЦД є морфологічні дослідження, що виявляють розширення гангліонарних клітин (гігантські симпатичні нейрони), укорочення міжвузлових проміжків в білих гілках паравертебрального симпатичного ланцюжка, вакуолізацію нейронів і колбоподібне розширення нервових клітин в автономних симпатичних гангліях [12]. У автономних нервових пучках і гангліях була виявлена їх інфільтрація лімфоцитами і макрофагами, що

свідчило про наявність запальних імунологічних процесів, а також зниження середньої щільності мієлінізованих волокон у нерві каротидного синуса [11].

Основними ознаками діабетичної кардіонейропатії є тахікардія у спокої, "фіксований пульс", ортостатична гіпотонія і безбольова форма ішемії або ІМ [33].

Збільшення активності симпатичного відділу ВНС при зниженні парасимпатичної активності в нічні години супроводжується порушенням фібринолітичних властивостей крові і розвитком гіперкоагуляції, що створює умови для виникнення серцево-судинних катастроф в нічний і уранішній часи доби [14]. При прогресуванні кардіонейропатії тахікардія зникає у зв'язку з подальшим виснаженням симпатичного відділу вегетативної нервової системи. [18].

Відомо, що основна роль у ремоделюванні периферійних судин надається атеросклерозу, прогресуванню якого у хворих з ЦД сприяє порушення кальцієвого гомеостазу. Порушення кальцієвого гомеостазу пов'язане із зміною співвідношення активності паращитовидних залоз і С-клітин щитовидної залози, що секретують паратгормон та тіреокальціотонін. Деякі дослідники вважають, що рівень паратгормона може бути маркером початку потенційного пошкодження гладкої мускулатури судин [35]. Доведено збільшення базальних рівнів паратгормону і тіреокальціотоніну у хворих цукровим діабетом [19]. На основі гіперсекреції вказаних гормонів і виявлені кореляційних зв'язків з судинними показниками на різних стадіях судинних порушень можна припустити наявність напруги кальцієвого обміну. Відомо, що паратгормон сприяє виходу кальцію з депо і його відкладенню в дрібних судинах. Концентрація кальцію в цитоплазмі один з чинників, що визначають скоротливі властивості гладком'язових клітин судин. Зниження внутріклітинного кальцію порушує утворення актоміозинового комплексу в м'язових клітинах. У серці блокується проведення імпульсів, порушується процес автоматизму. Надлишок  $\text{Ca}^{2+}$  усередині клітини приводить до збільшення зростання опору судин, дефіциту АТФ. Порушується здібність еритроцитів до деформації при проходженні через капіляри, що впливає на в'язкість крові. [13, 7].

### **1.3. Вплив цукрового діабету на розвиток судинного атеротромбозу.**

Останніми роками визначені чинники, достовірно пов'язані з розвитком першого інфаркту міокарду: куріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, психосоціальні чинники, недостатнє вживання фруктів і овочів, низьке фізичне навантаження і регулярне вживання алкоголю (більш 3 разів на тиждень). У той же час смертність від серцево-судинних захворювань у хворих ЦД 2 типу складає 65-75% [10], причому клінічна картина розвитку ГІМ часто відрізняється атиповою течією [7]. Так, у 30 % хворих спостерігається розвиток ГІМ на тлі нормального або навіть зниженого вмісту в крові загального холестерину (ЗХС), ЛПНЩ при гемодинамічно незначному стенозуванні коронарних артерій. Це обумовлено наявністю ЦД 2 типу [31], при якому порушення метаболізму глюкози поєднуються з дисліпідемією: збільшенням вмісту вільних жирних кислот, ТГ, дрібних щільних високоатерогенних частинок ЛПНЩ, зменшенням вмісту ЛПВЩ [11]. Дані порушення супроводжуються розвитком системного запалення, оксидантного стресу, що приводить до порушення функції судинного ендотелію, а потім до розвитку запалення безпосередньо в стінці судини [20].

Пошкодження ендотелію, що передуює дестабілізації атероми, супроводжується вивільненням запальних медіаторів, що активують відповідні сигнальні молекули. Багато імунологічних чинників, такі як інтерлейкін-6 і чинник некрозу пухлин, вивільняються при пошкодженні судинної стінки, стимулюючи синтез СРП гепатоцитами [29]. СРП індукує продукцію хемокинів, молекул адгезії і власних СРП-рецепторів, що забезпечують залучення в зону пошкодження макрофагів і подальший розвиток запальної реакції [19].

Результатом судинного запалення є зниження продукції NO з вазодилатуючими властивостями конституціональної NO-синтетазою [28]. Поєднання депонування ліпідних частинок у субендотеліальному матриксі, запальної реакції в судинній стінці і зменшення компенсаторної вазодилатації може призводити до зниження міокардіальної перфузії, і як наслідок, - до ішемії міокарда [18]. Тому рівень СРП можна використовувати, як маркер, при лікуванні хворих з серцево-судинною патологією. Відмічено зниження концентрації СРП у хворих з ГІМ, інсультом або атеросклеротичним ураженням периферичних артерій, при терапії інгібіторами АПФ, бета-адреноблокаторами, нітратами, триметазидином, статинами [20].



В основі ліпідних порушень при ЦД 2 типу лежить підвищений синтез ХС ЛПДНЩ, які в умовах зниженого рівня ендogenousного інсуліну і активності ліпопротеїнової ліпази, у меншій мірі, піддаються гідролізу - подальшому розпаду до ХС ЛППП і ХС ЛПНЩ. Крім того, при декомпенсованому ЦД з периферійних адипоцитів іде посилений приплив вільних жирних кислот, які є «будівельним матеріалом» для ХС ЛПДНЩ [15].

Діагностика ІХС базується на оцінці стану вінцевих судин і атеросклеротичних змін в них. Патоморфологічним субстратом розвитку ІХС є атеросклероз вінцевих артерій [22, 23].

Більшість атеросклеротичних бляшок містять включення кальцію. Якщо раніше вважали, що кальцифікація і кальциноз зустрічається тільки на пізніх етапах розвитку атероматозу, а у вогнищах ліпідної інфільтрації відкладень солей кальцію не відбувається, то на сьогоднішній день доведено відкладення депозитів кальцію на ранніх стадіях атеросклеротичного процесу, починаючи з жирової плями (сенільний медіокальциноз) [13, 18].

Як вважають, гідроксиапатит кальцію активно відкладається в уражених атеросклерозом артеріях, і механізм цього явища схожий з формуванням і руйнуванням кісткової тканини [13,14]. Кількість коронарного кальцію знаходиться в близькому співвідношенні до тотальної маси бляшок, хоча звапніння представляє всього лише вершину айсберга. Визначуваний об'єм звапніння бляшок складає 20% тотальної маси бляшок. Зустрічаються навіть окремі пацієнти без кальцифікації, але з легко уразливими бляшками, які схильні до розривів. Є суперечливі дані з питання про те, чи відповідає поширене звапніння зрілішим стабільним бляшкам (менший ризик гострих атак) або ризик гострих серцево-судинних атак при цьому зростає [16, 18].

Деякі автори стверджують, що у пацієнтів із стабільною стенокардією виявляється поширеніше звапніння, ніж у пацієнтів з нестабільною стенокардією або з гострими інфарктами. Мова йде про 25% інфарктів міокарду або коронарної смерті за рік у пацієнтів з дуже високим індексом кальцію (>1000). Доведено, що значення індексу кальцію >1000 добре розмежовує пацієнтів, у яких виникнуть серцево-судинні атаки (стенокардія, інфаркт міокарду) на протязі подальших 2-5 років, від пацієнтів, у яких такі події не відбудуться [10, 17]. Якщо при проведенні МСКТ не виявлені кальцієві депозити, це не говорить про відсутність атеросклерозу [28, 19].

Результати дослідження строго стандартизовані і мало залежать від суб'єктивної оцінки дослідника, що робить МСКТ прийнятним методом для використання як скринінг-теста (Achenbach S. et al., 2005). Індексація кальцію може бути виправдана у осіб з високим ступенем ризику [16], у безсимптомних пацієнтів, а також у осіб, які мають протипоказання до проведення проб навантажень або за умови їх неінформативності. Перш за все, до цієї групи пацієнтів відносяться особи немолодого віку (детреновані) і хворі ЦД 2 типу, оскільки мікро- і макроангіопатія у цих пацієнтів призводить до важких атеросклеротичних змін судин нижніх кінцівок – склероз Менкеберга.

#### **1.4. Метаболічна терапія при поєднанні цукрового діабету 2 типу та ІХС.**

Лікування хворих на ЦД переслідує основну мету – не допустити або сповільнити прогресування важких судинних ускладнень ЦД, кожне з яких загрожує хворому або вираженим обмеженням працездатності, або летальним результатом (інфаркт, інсульт, термінальна ниркова недостатність). Тому лікування таких хворих повинно бути спрямоване на усунення всіх чинників ризику розвитку судинних ускладнень [34].

Дані багатьох досліджень свідчать, що одночасний активний вплив на ліпідний обмін та систему згортання крові дозволяє значно знизити ризик смертності та серцево-судинної захворюваності у хворих на ЦД [35].

Очевидно, що метаболічна терапія не є первинною у лікуванні ІХС, але може бути корисною допоміжною терапією до стандартних схем лікування. Зважаючи на патогенетичний вплив на клінічний перебіг ІХС при ЦД метаболічних порушень, доцільним є призначення метаболічної терапії у комплексному лікуванні [33].

Дія метаболічних препаратів направлена на профілактику дистрофічних процесів в різних органах і тканинах, захист клітинних структур від перекисного та вільно радикального окислення, корекція та покращення енергетичних процесів у клітинах [19].

Левокарнітин є природною речовиною, що бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонових тіл. Лише L-ізомер карнітину є біологічно активним.

Карнівіт необхідний для транспортування довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії. Жирні кислоти використовуються як енергетичний субстрат всіма тканинами, за винятком мозку. У скелетних м'язах та міокарді жирні кислоти є основним субстратом для одержання енергії.

Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окислення жирних кислот залежить від наявності достатньої кількості цієї речовини. Експериментальні дослідження показали, що за деяких умов, таких як стрес, гостра ішемія, міокардит, можливе зниження рівня левокарнітину в міокардіальній тканині. Проведено велику кількість досліджень на тваринах, у яких підтверджено позитивну дію левокарнітину у разі різних індукованих кардіальних розладів: гостра та хронічна ішемія,

декомпенсація серцевої діяльності, серцева недостатність у результаті міокардиту, медикаментозна кардіотоксичність[18].

Вивільняючи коензим-А зі складних тіоефірів, левокарнітин також посилює окислення вуглеводів у циклі трикарбонових кислот Кребса, стимулює активність ключового ферменту гліколізу – піруватдегідрогенази, а в скелетних м'язах – окиснення амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Таким чином, левокарнітин прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонових тіл, що особливо актуально у хворих на цукровий діабет [32].

## **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

### **2.1 Матеріали та методи дослідження**

Робота виконана у Сумському державному університеті на клінічних базах медичного інституту - СОКЛ у ендокринологічному відділенні та СОКГІВВВ у кардіологічному відділенні під керівництвом доктора медичних наук, професора Орловського Віктора Феліксовича.

Для виконання мети дослідження усіх хворих було розділено на дві групи: І група основна – пацієнти з ЦД 2 типу та супутньою ІХС стабільною стенокардією напруги та ІІ група – група порівняння – пацієнти з ІХС стабільною стенокардією напруги без порушення вуглеводного обміну. В свою чергу пацієнти І групи були розподілені на 2 підгрупи: Іа – пацієнти з ЦД 2 типу та ІХС стабільною стенокардією напруги, які до основного лікування приймали препарат Карнівiт; Іб - пацієнти з ЦД 2 типу та ІХС стабільною стенокардією напруги, які отримували стандартну терапію. Групи були зіставлені за віком, статтю і тривалістю ЦД.

Критерії виключення: гостре або хронічне запальне захворювання, онкологічні хвороби, дифузні хвороби сполучної тканини, вірусне ураження печінки з лабораторними підтвердженням, порушення серцевого ритму, клапанні вади серця, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

#### **Методи дослідження**

1. Клінічний аналіз крові.
2. Визначення глікемії натще та глікемічного профілю протягом доби.
3. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів сечової кислоти, ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, ЗТГ, амінотрансфераз.
4. Коагулограма.
5. Підрахунок індекса маси тіла.
6. ЕКГ.
7. Доплерівська ЕхоКГ.

Отримані результати подано у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартне відхилення від середнього значення. Статистичну обробку даних проводили за допомогою

програми Statistica 10 Enterprise. Достовірність різниці результатів (p) визначали за критерієм Стюдента.

Пацієнтам проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (кардіалгія, задишка, підсилене серцебиття, перебої в роботі серця, набряки, ефективність лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість цукрового діабету, супутньої ІХС, сімейний анамнез, анамнез життя), фізикальне обстеження. Для визначення наявності ожиріння, його ступеня проводили антропометричні виміри: зріст, маса тіла, окружність талії. На підставі антропометричних вимірів розраховували індекс маси тіла за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{вага тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

Ступінь ожиріння визначали за класифікацією ВООЗ: < 18,5 - недостатня маса тіла; 18,5-24,9 – норма; 25,0 – 29,9 – надлишкова маса тіла; 30,0 -34,9 – ожиріння I ступеня; 35,0-39,9 – ожиріння II ступеня; > 40,0 – ожиріння III ступеня. Наявність абдомінального типу ожиріння діагностували при окружності талії у чоловіків > 102 см та у жінок > 88 см згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008). З лабораторних досліджень проводилось визначення клінічного аналізу крові, глікемії натще; пацієнтам I група досліджували глікемічний профіль з вимірами глюкози крові о 8<sup>00</sup>, 11<sup>00</sup>, 16<sup>00</sup>, 20<sup>00</sup>. Кров для біохімічних досліджень брали вранці натще, не менше ніж через 12 годин після останнього прийому їжі. Дослідження проводили після госпіталізації та перед виписуванням. Оцінку отриманих значень проводили згідно класифікації АТР-III (2001). Глюкоза крові визначалася ортотолуїдиновим методом. Визначення концентрації проводилося в цільній капілярній крові зранку перед сніданком, після попереднього голодування > 8 год. Потім визначався рівень глюкози крові об 11<sup>00</sup>, 16<sup>00</sup>, 20<sup>00</sup>. Критеріями діагнозу ЦД були рівень глюкози крові капілярної крові натще > 6,1 ммоль/л та постпрандіальна глікемія > 11,1 ммоль/л. ЕКГ реєстрували у 12 загальноприйнятих відведеннях: 3 стандартних (I, II, III), 3 посилені однополюсних відведень від кінцівок (AVR, AVL, AVF) та 6 грудних однополюсних відведень (V1-V6). ЕхоКГ проводили за загальноприйнятою методикою у положенні пацієнта лежачи на спині з парастернального та верхівкового доступів. При М модальному режимі ехокардіографії вимірювали кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри (КДР ТА КСР), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ.

## 2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих

Під спостереженням знаходилося 86 хворих I групи: 46 хворих (53,5%) – Ia підгрупа; Ib підгрупа – 40 хворих (46,5%); II групи – 84 хворих. Для роботи були відібрані пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та супутньою ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги), та пацієнти з ІХС стабільної стенокардією напруги без порушень вуглеводного обміну. Хворі обох підгруп отримували гіпоглікемічні препарати, статини, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, аспірин. I підгрупа пацієнтів до основного лікування отримували також Карнівіт. Усі хворі з ЦД 2 типу проходили курс лікування у ендокринологічному відділенні СОКЛ. Після виписки з лікувальної установи контроль за станом пацієнтів і лікування проводився амбулаторно. Сформовані групи були зіставлені за віком, статтю. Середній вік хворих на момент госпіталізації складав  $56,5 \pm 3,7$  роки в I групі та  $58,2 \pm 4,6$  роки у II групі. У першій підгрупі було 22 жінок та 24 чоловіків, у другій – 22 жінки та 18 чоловіків. У II групі було 19 жінок та 65 чоловіків.

### Клінічна характеристика хворих

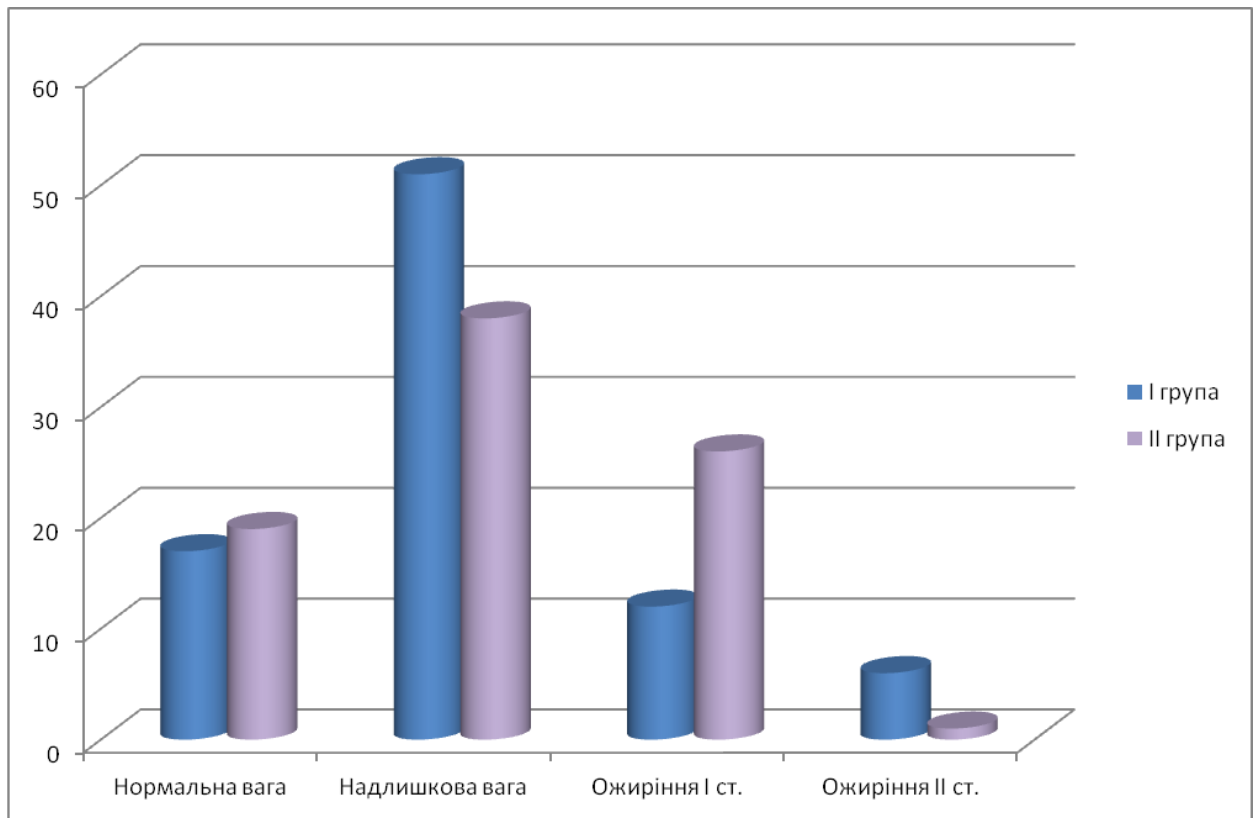
Таблиця 1

Показник	I група, n=86		II група, n=84
	I підгрупа	II підгрупа	
Всього хворих	46	40	84
Чоловіки	24	18	65
Жінки	22	22	19
Середній вік, років	$56,5 \pm 3,7$	$58,2 \pm 4,6$	$60 \pm 1,4$
Тривалість ЦД	9,5	8,3	-
Тривалість ІХС	$4,3 \pm 1,5$	$4,5 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,8$
I ФК	2	2	4
II ФК	31	27	64
III ФК	13	11	16
IV ФК	0	0	0
СН 0-I	17	9	13
СН II А	25	24	60
СН II Б	4	7	11
СН III	0	0	0

Середній зріст, см	169,5	172,2	170,8
Середня вага, кг	89,4	91,5	88,5
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9	26,1	31,17
Надмірна вага	14	25	38
Ожиріння І ст.	7	5	26
Ожиріння ІІ ст.	4	2	1
Середня ЧСС, уд/хв.	79	78	78
САТ, мм рт.ст.	139,8	146,5	149,5
ДАТ, мм рт. ст.	80	85	85
Ускладнення ІХС (в анамнезі)	3	5	6

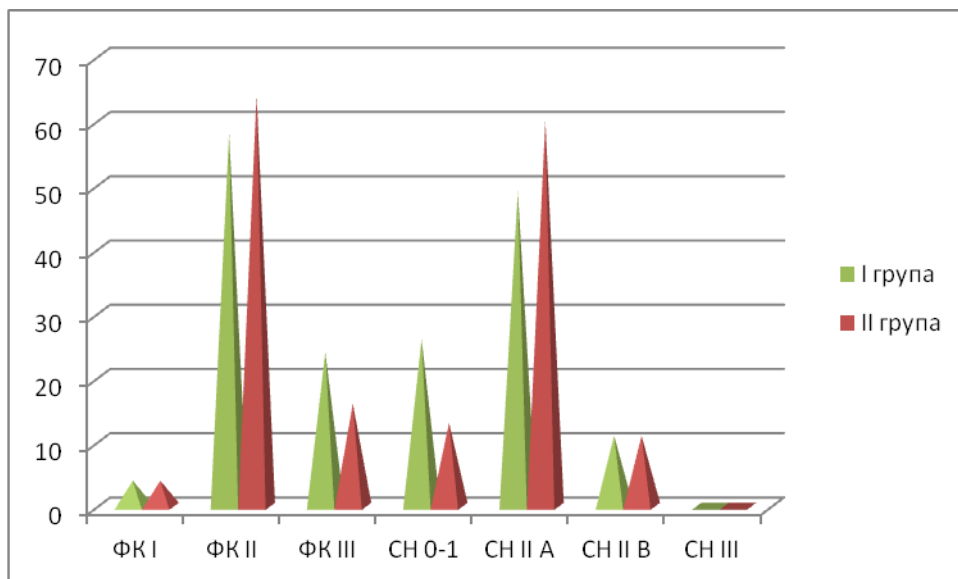
В результаті обстеження серед груп хворих достовірної різниці за віком, зростом, тривалістю ІХС не було виявлено. Переважали пацієнти з ІІ ФК та СН ІІА. Ускладнення ІХС в анамнезі на 2,2% більше мали пацієнти з цукровим діабетом.





**Рис. 1. Розподіл хворих за наявністю ожиріння**

Під час аналізу обстеження серед двох груп хворих виявлено, що у пацієнтів I групи частіше відмічалась надлишкова вага, ожиріння II ст. У розподілі підшкірної жирової клітковини переважав абдомінальний тип ожиріння.



**Рис.2. Розподіл хворих за функціональним класом ІХС та наявністю серцевої недостатності.**

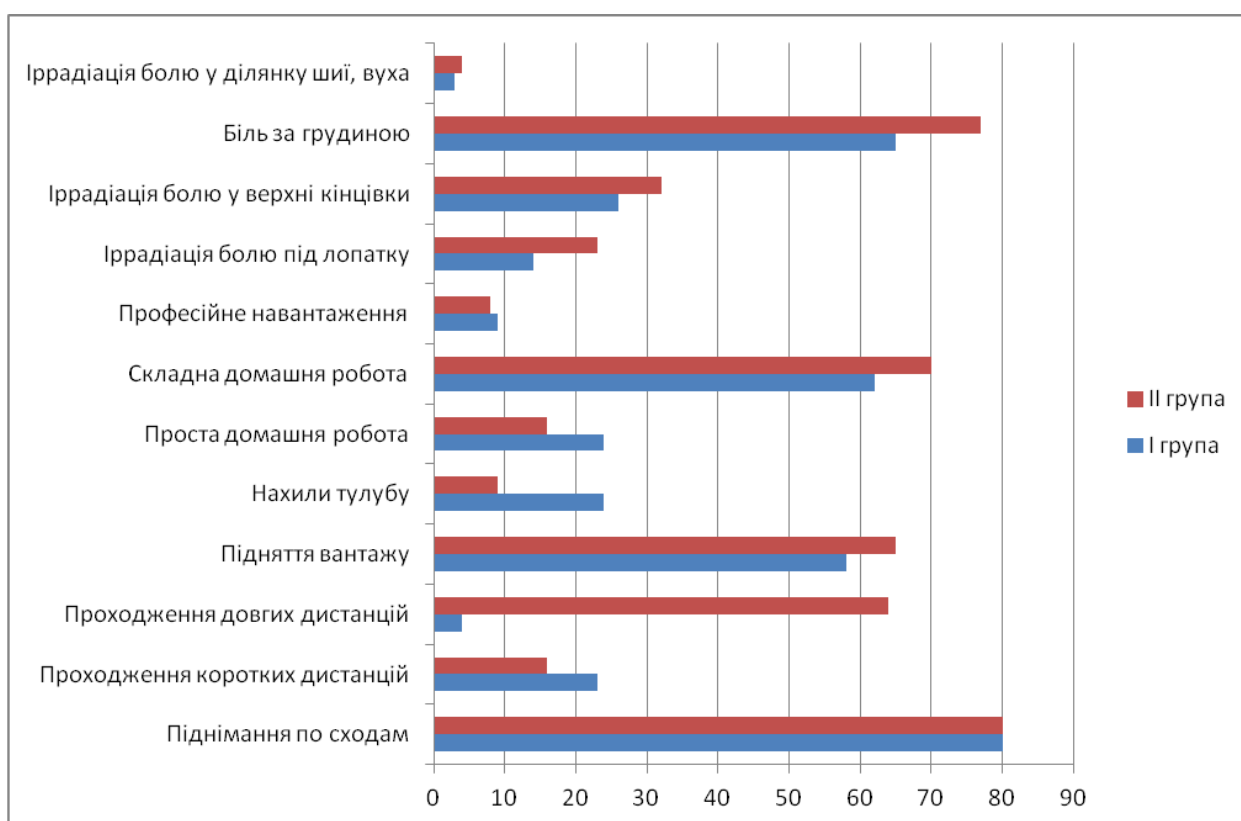
На рис. 2 наочно відображено переважання пацієнтів з II ФК ІХС та СН II А.

**. Частота суб'єктивних скарг**

Таблиця 2

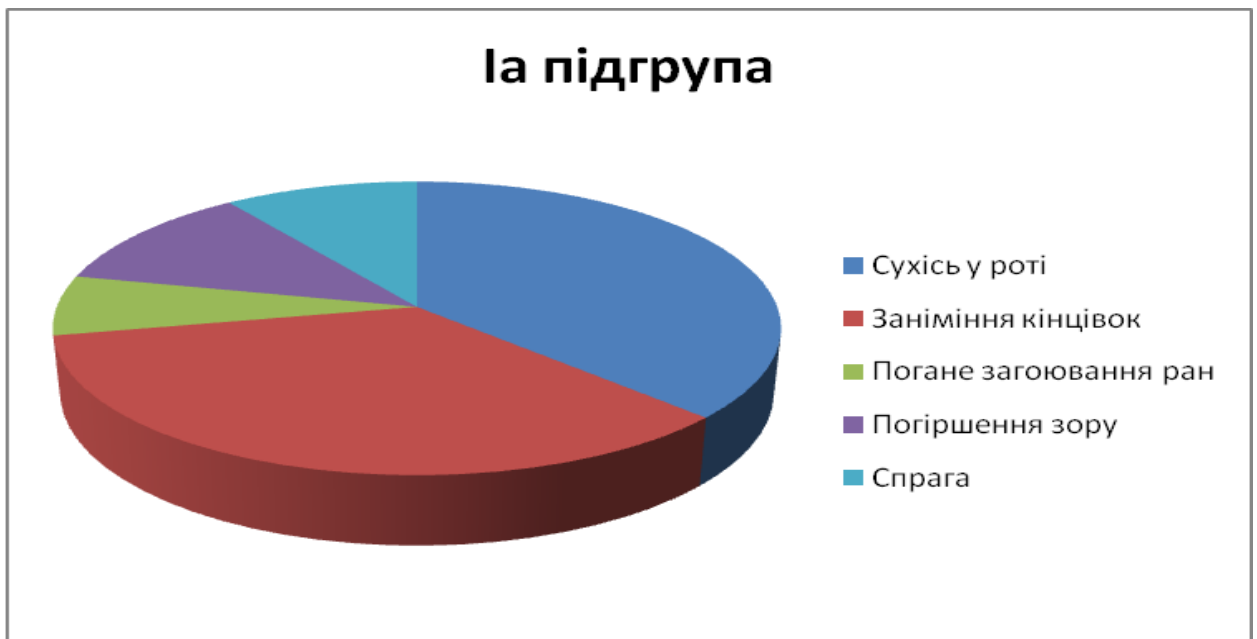
Показник	І група, n=86		ІІ група, n=84
Рухова активність, що провокувала напад ангінозного болю:			
Піднімання по сходам	80		80
Проходження коротких дистанцій	23		16
Довгих дистанцій	4		64
Підняття вантажу	58		65
Нахили тулуба	24		9
Домашня робота:			
Проста	24		16
Складна	62		70
Професійне навантаження	9		8
Іррадіація больового синдрому:			
Під лопатку	14		23
Біль у верхніх кінцівках	26		32
Біль за грудиною	65		77
Біль в ділянці шиї, вуха	3		4
Психоемоційний стан під час ангінозного нападу:			
Тривога	64		71
Страх смерті	18		12
Настороженість	6		2
Дратівливість	3		1
Використання сублінгвальних нітратів під час нападу	80		79
Сухість у роті	45	40	-
Спрага	12	24	-
Заніміння верхніх та нижніх кінцівок	42	40	-
Погане загоювання ран	8	2	-

Погіршення зору	14	17	-
-----------------	----	----	---

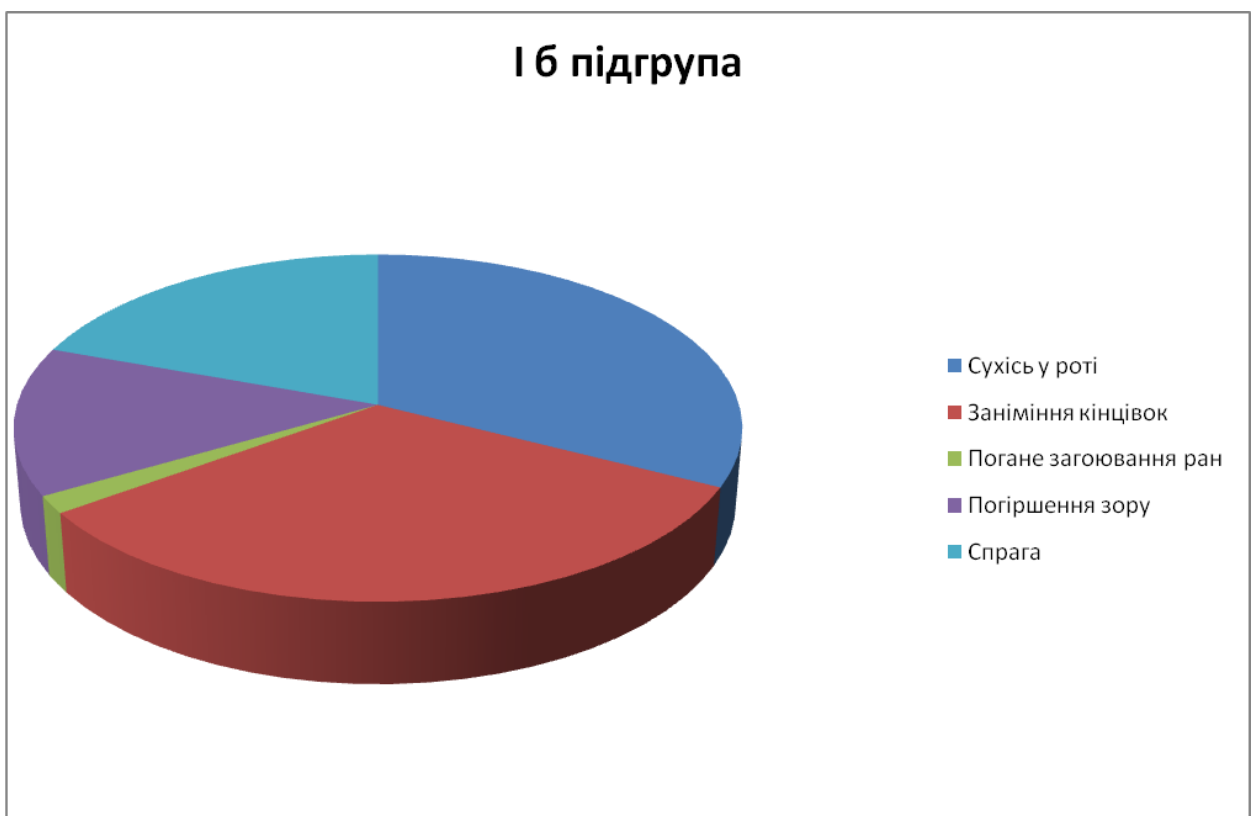


**Рис. 3. Частота суб'єктивних скарг**

У обох груп пацієнтів напад за грудинного болю провокувало підйом по сходам, складна домашня робота, навантаження під час виконання професійних обов'язків. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу з супутньою ІХС провокували напад легка фізична робота, нахили тулубу.



**Рис. 4. Частота суб'єктивних скарг по ЦД Ia підгрупи**



**Рис. 5. Частота суб'єктивних скарг по ЦД I б підгрупи**

По частоті суб'єктивних скарг з приводу ЦД 2 типу особливих відмінностей виявлено не було.

Показник	I група, n=86	II група, n=84
Загальний холестерин, ммоль/л	6,08±0,25	5,96±0,163
ТГ, ммоль/л	2,74±0,16	2,42±0,23
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02±0,05	1,14±0,21
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,69±0,14	3,55±0,148
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,35±0,15	1,34±0,19
АлАТ, ммоль/л	50,10±16,07	48,38±11,31
АсАТ, ммоль/л	40,70±13,39	41,45±8,8

Рівень ТГ та ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД типу 2 був достовірно вищим ( $p<0,05$ ) ніж у пацієнтів, що не мали ЦД. Цей результат був очікуваний, так як тригліцеридемія при ЦД носить вторинний характер.

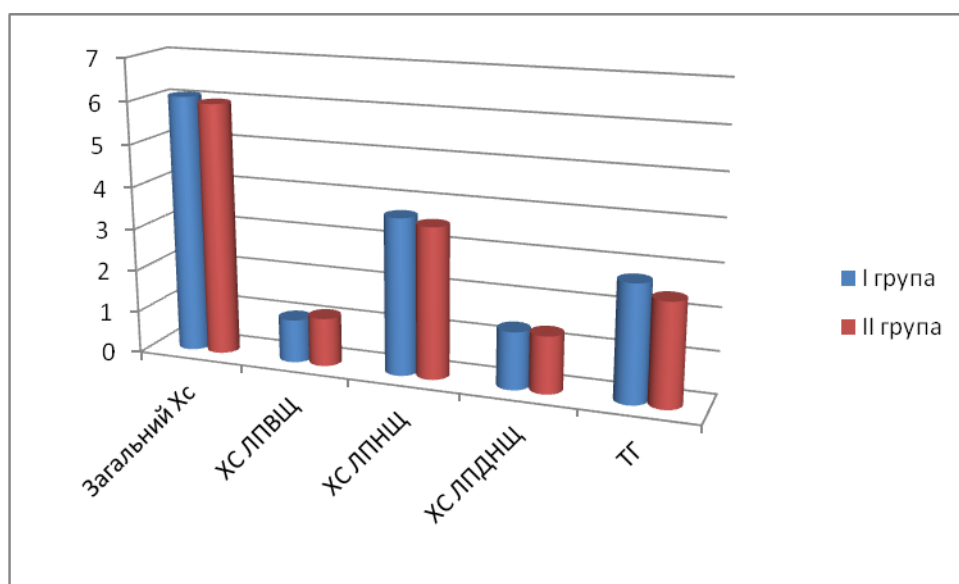


Рис. 6. Показники ліпідного обміну.

Резюмуючи викладене слід зауважити: наявність ЦД2 типу у хворих на ІХС є фактором ризику гострих коронарних подій, що підтверджуються зниженням міокардіальної функції ЛШ та змінами внутрішньо серцевої динаміки.

### РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для лікування пацієнтів з ІХС та ЦД, перш за все, необхідно проаналізувати освітні програми, які сприяють поліпшенню метаболічного контролю та контролю рівня АТ (клас I, рівень доказовості A). Дотримання принципів здорового способу життя, покращує метаболічний контроль, самоконтроль покращує показники глікемії. Нижче наведена базова терапія лікування кардіоваскулярних ускладнень у хворих з ІХС та ЦД за рекомендаціями ESC/EASD (2007):

1. Інгібітори АПФ рекомендуються як препарати першої лінії для хворих із ЦД зі зниженням функції ЛШ та симптомами СН, та без них (клас I, рівень доказовості C).
2. Блокатори рецепторів ангіотензину можуть використовуватися як альтернатива чи в доповненні до інгібіторів АПФ (клас I, рівень доказовості C).
3.  $\beta$ -адреноблокатори, а саме – метопролол, бісопролол, карведилол, небіволол рекомендуються як препарати першої лінії при ЦД та СН (клас I, рівень доказовості C).
4. Діуретики, у тому числі деякі петльові, є необхідними для симптоматичного лікування хворих на ЦД із затримкою рідини як наслідок СН (Клас IIa, рівень доказовості C).
5. Антагоністи альдостерону можуть бути доданими до лікування інгібіторами АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторами, діуретиками у хворих у випадку тяжкої СН (клас IIa, рівень доказовості B).
6. Блокатори кальцієвих каналів рекомендується для корекції артеріального тиску, як проти ішемічні препарати.

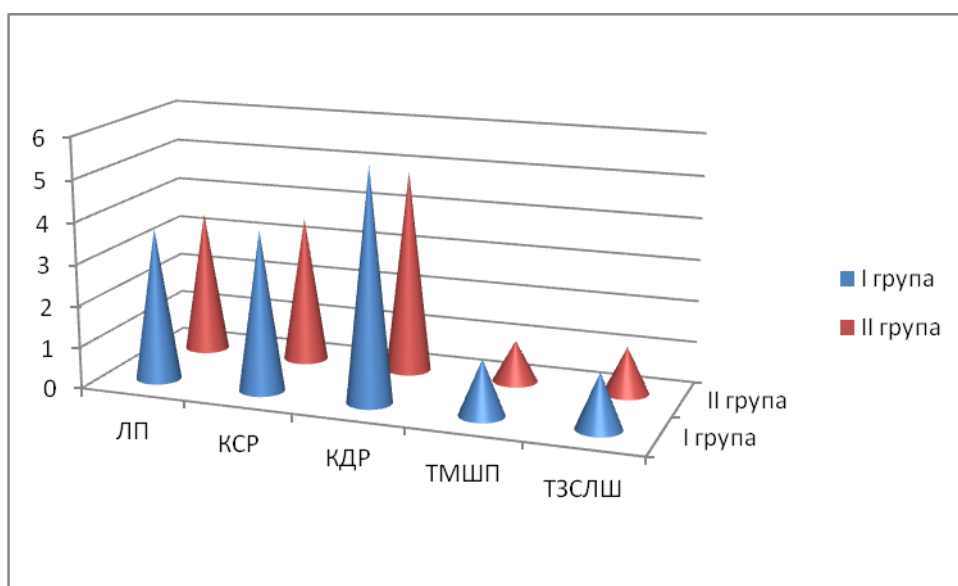
У хворих, що були включені в дане дослідження, були такі скарги: біль чи дискомфорт за грудиною – 83,5%, біль під лопаткою – 21,7%, іррадіація болю в кінцівки – 34,1 %, сухість у роті – 50%, спрага – 21,1%, заміління кінцівок – 48,2%, погане загоювання ран – 5,8%, погіршення зору – 18,2%. Провокували напад стенокардії складна домашня робота – 77,6%, проста домашня робота – 23,5%, професійне навантаження – 10%, нахили тулубу – 19,4 %, підняття вантажу – 19,4%, ходьба на довгі дистанції – 40%, ходьба на короткі дистанції – 22,9%, піднімання по сходам – 94,1%.

Хворі обох груп отримували гіпоглікемічні препарати, препарати ліпоєвої кислоти, статини,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори АПФ, аспірин. Іа підгрупа пацієнтів до основного лікування отримували також Карнівiт.

**Ехокардіографічні показники у хворих на ІХС та ЦД**

**Таблиця 4**

Показник	I група, n=86	II група, n=80
ЛП, см	3,67 $\pm$ 0,86	3,45 $\pm$ 0,75
КСР, см	3,85 $\pm$ 0,74	3,55 $\pm$ 0,96
КДР, см	5,56 $\pm$ 0,53	4,89 $\pm$ 0,78
ТМШП, см	1,33 $\pm$ 0,06	0,99 $\pm$ 0,12
ТЗСЛШ, см	1,32 $\pm$ 0,87	1,12 $\pm$ 0,03
Фв ЛШ, %	56,57 $\pm$ 1,21	64,32 $\pm$ 1,33
ММЛШ, г	222,72 $\pm$ 6,35	198,8 $\pm$ 4,55



**Рис. 8. Розміри серця по даним ехокардіографії.**

Міокард при ЦД 2 типу ушкоджується незалежно від розвитку атеросклерозу коронарних судин і АГ. Клінічно це проявляється прогресуючою серцевою недостатністю при вираженому ступені пошкодження міокарду, а також різними порушеннями ритму.

Відповідно до сучасних уявлень кардіальні порушення при ЦД виникають унаслідок метаболічних змін у міокарді і атеросклерозу коронарних артерій, розвитку діабетичної нейропатії і мікроангіопатії [4, 32]. Перераховані процеси приводять до розвитку міокардіодистрофії або ІХС що нерідко супроводжуються нейропатією серця.

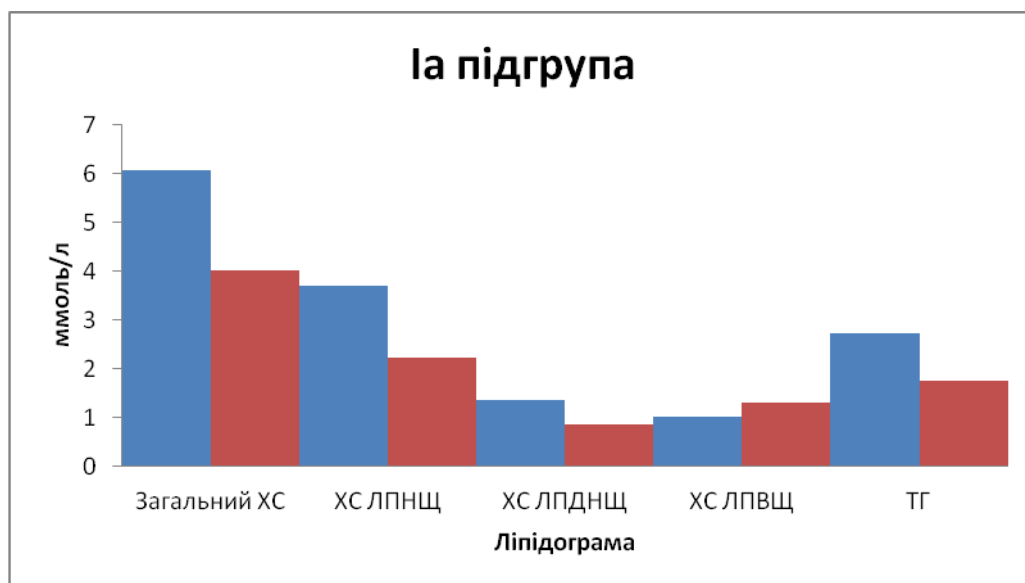
**Динаміка показників ліпідного обміну в залежності від обраної схеми лікування**

Таблиця 5.

Показник	Ia підгрупа, n		Iб підгрупа, n	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний ХС, ммоль/л	6,08±0,25	4,01±0,32	6,08±0,25	5,39±0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,69±0,14	2,24±0,21	3,69±0,14	2,54±0,15
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,35±0,15	1,15±0,03	1,35±0,15	1,17±0,06
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02±0,05	1,31±0,4	1,02±0,05	1,18±0,03
ТГ, ммоль/л	2,74±0,16	1,76±0,12	2,74±0,16	2,23±0,16

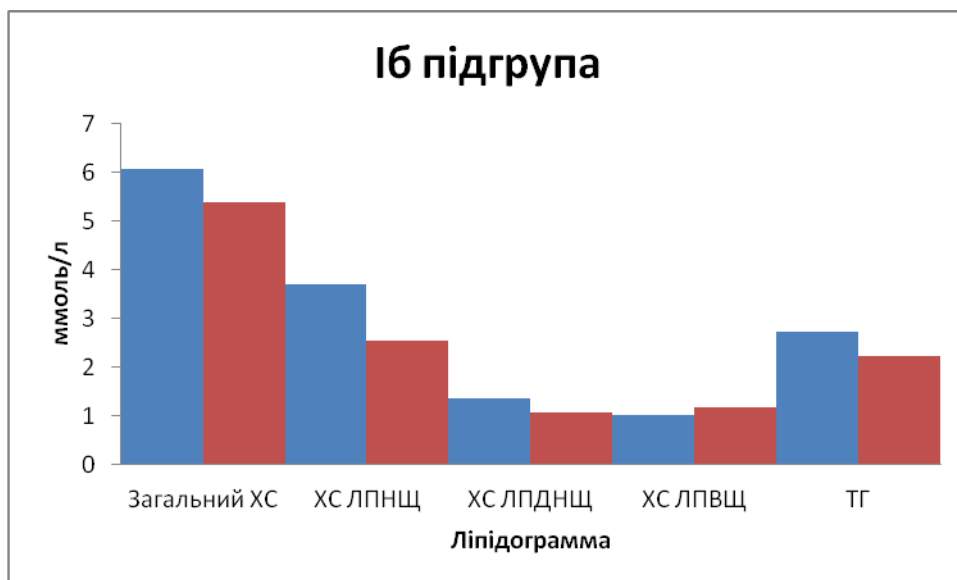
Достовірність різниці між групами  $p < 0,05$ .

Застосування метаболічної терапії сприяло покращенню показників ліпідного обміну. В Ia підгрупі зафіксовано достовірне зниження ХС ЛПНЩ, ТГ та збільшення ЛПВЩ порівняно з пацієнтами Iб підгрупи.



**Рис. 9. Динаміка показників ліпідного обміну Ia підгрупи.**





**Рис. 10. Динаміка показників Іб підгрупи.**

Додаткове призначення метаболічної терапії сприяло більш вираженому зняженню ХС ЛПНЩ та ТГ у пацієнтів Іа підгрупи, що можна пояснити транспортуванням довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії.

#### РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

При обстеженні у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД 2 типу виявлено значно більшу вираженість суб'єктивних скарг, більш тяжкий перебіг ІХС, порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну, що пояснюється тим, що поєднання даних патологій взаємно обтяжує перебіг хвороби. Міокард при ЦД 2 типу ушкоджується незалежно від розвитку атеросклерозу коронарних судин і АГ. Клінічно це проявляється прогресуючою серцевою недостатністю при вираженому ступені пошкодження міокарду, а також різними порушеннями ритму. При поєднанні ЦД з ІХС ризик серцево-судинних ускладнень значно підвищується і погіршується прогноз [13]. Поєднання ІХС та ЦД у 5-7 разів підвищує ризик і пришвидшує розвиток ГІМ, гострих порушень мозкового кровообігу, нефропатії, ретинопатії, а також в декілька разів підвищує абсолютний ризик серцево-судинної смертності порівняно з хворими з ІХС без ЦД [33].

Серед хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД більш поширені надмірна вага та ожиріння, порушення ліпідного обміну, що пояснюється тим, що ці патології є компонентами метаболічного синдрому, головним патогенетичним механізмом якого є інсулінорезистентність у формуванні якої провідна роль належить абдомінальному ожирінню. Також відомо, що ЦД є незалежним фактором розвитку дисліпідемії та атеросклерозу. Особливості ліпідного спектру при ЦД 2 типу характеризуються «ліпідною тріадою», яка включає збільшення концентрації ТГ, зниження рівня ЛПВЩ та переважання в крові ЛПНЩ. Доведено, що поєднання цих метаболічних порушень створює більш високу вірогідність розвитку атеросклеротичних уражень у хворих на ЦД ніж традиційні фактори ризику [35].

У пацієнтів І групи більш виражені ознаки ураження серцево-судинної системи. В обох групах під час лікування відмічалось покращення загального самопочуття. Додавання Карнівіту до стандартної терапії пацієнтів Іа підгрупи з ІХС та ЦД 2 типу сприяло більш вираженому покращенню самопочуття, збільшенню працездатності та фізичної витривалості, зменшенню частоти та тривалості нападів ангінозного болю.

Застосування метаболічної терапії сприяло покращенню показників ліпідного обміну. В Іа підгрупі зафіксовано достовірне зниження ХС ЛПНЩ та ТГ, збільшення ЛПВЩ порівняно з пацієнтами Іб підгрупи. Позитивний вплив можна пояснити патогенетичним впливом метаболічного препарату на порушення, що виникають при поєднанні ІХС та ЦД, його ключовими фармакологічними ефектами - транспортування

довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії. Вивільняючи коензим-А зі складних тіоефірів, левокарнітин також посилює окислення вуглеводів у циклі трикарбонових кислот Кребса, стимулює активність ключового ферменту гліколізу – піруватдегідрогенази, а в скелетних м'язах – окиснення амінокислот з розгалуженим ланцюгом. Таким чином, левокарнітин прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонів, що особливо актуально у хворих на цукровий діабет [32].

## ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення особливостей перебігу ІХС у хворих з ЦД 2 типу. Доведено більш тяжкий перебіг ІХС у хворих з ЦД 2 типу порівняно з хворими без порушень вуглеводного обміну.
2. Проведено оцінку ступіню порушення ліпідного обміну. Відмічено більш значні порушення ліпідного обміну у хворих з поєднанням ІХС та ЦД типу 2 у порівнянні з хворими, у котрих не має ЦД.
3. У хворих з поєднаним перебігом ІХС та ЦД типу 2 виявлено більшу вираженість гіпертрофії лівих відділів серця та нижчу фракцію викиду ЛШ порівняно з хворими без ЦД.
4. У дослідженні виявлений позитивний вплив метаболічної терапії на показники ліпідного обміну.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Виявлений в дослідженні позитивний вплив метаболічної терапії на показники ліпідного обміну дає можливість рекомендувати додаткове призначення Карнівіту до комплексної терапії у хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу з метою запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень та цереброваскулярної патології.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александров О.В. Метаболический синдром / Александров О.В., Григорьев С.П. // Российский медицинский журнал. 2000.- № 6.-С.50-55.
2. Боднар П.Н. Особливості терапії цукрового діабету типу 2 / Боднар П.Н., Міхальчишин Г.П. // Містечтво лікування. - 2005. №4. - С. 56-66.
3. Ефимов А. Диабетическая невропатия / А. Ефимов, Н. Скробонская, Н. Зуєва // Ліки України. - 2005. - №3. 21-25.
4. Ефимов А.С. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений / А.С. Ефимов, Б.Н. Маньковский, Е.П Костюк // Журн. АМН України. - 2000. - Т. 6. - № 3 - С. 460-471.
5. Ефимов А.С. Клиническая диабетология / Ефімов А.С., Н.А.Скробонская – К.: Здоров'я, 1998. – 320 с.
6. Зелінський Б.А. Функціональний стан серцево-судинної системи при цукровому діабеті. Київ, 2004. - 225 с.
7. Лутай М.І. Атеросклероз і запалення / М.І. Лутай // Серце і судини.-2004.- № 3.- С. 89-100.
8. Лутай М.И. Стабильная стенокардия напряжения и методы ее диагностики // Здоров'я України. – 2008. - № 5/1 – С. 18-20.
9. Маньковский Б.Н. Терапия СД 2 типа: вчера, сегодня, завтра. Результаты исследования ADVANCE / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. – 2008. - № 15-16 – С.12-13.
10. Нетяженко В. Атеросклероз при цукровому діабеті II типу: стратегія лікування дисліпідемій / В. Нетяженко, О. Барна, Т. Соломенчук // Ліки України. – 2003. - №10. – С.4-10.
11. Пархоменко А.Н. Діагностичне і прогностичне значення маркера системного запалення С-реактивного протеїну у хворих з гострими коронарними синдромами / Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Пономарева Г.В.// Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 2. – С. 11-17.
12. Соколов Е.І. Пошкодження міокарду і судин при цукровому діабеті / Е.І Соколов // Терапевтичний архів. - 2005. - №12. - С. 9-13.
13. Спесивцева В.Г. Деякі методи лікування цукрового діабету і його ускладнень / В.Г. Спесивцева, І.М. Кахновський, Г.Г. Мамаєва // Терапевтический архив. - 2002. - №3.-С. 105-108.

14. Старкова Н.Т., Вплив гіполіпідемічної терапії на стан вуглеводного і ліпідного обміну і їх гормональних регуляторів у хворих цукровим діабетом типу 2 / Н.Т. Старкова, В.В. Долгов, А.Л. Давидов // Проблеми ендокринології. - 2003.- Т. 49. - №1. - С. 24-28.
15. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. S80-S82.
16. 42. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2006 // Diabetes Care.- 2006.- Vol. 29, Suppl. 1.- P. S1-S85.[PMID: 16482699]
17. Bell S.P. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia / Bell S.P., Nyland L., Tischler M.D., et al. // Circ. Res. - 2000. - Vol. 87. - P. 235–240.
18. Berrazueta J.R. Effect of transdermal nitroglycerin on inflammatory mediators in patients with peripheral atherosclerotic vascular disease / de Berrazueta J.R., Sampedro I., Garcia-Unzueta M.T // Am. Heart J.— 2003.- Vol. 146 (4).- P. 14.
19. de Napoli M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke | De Napoli M., Papa F. // Stroke.— 2003.— Vol. 34 (12).- P. 2922-2929.
20. Evans J. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and b-cell dysfunction?/ Evans J., Goldfine I., Maddux B., Grodsky G.M. // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1-8.
21. Feskens E.J. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study / Feskens E.J., Kromhout D. //J. Clin.Epidemiol.- 2005.- Vol. 45 № 11.- P. 1327-133.
22. Haffner S.M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / M. Haffner, S. Lehto, T. Ronnema et al. // N. Engl. J. Med.-1998.- Vol. 339.- P. 229-234.
23. Haffner S.M. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease// Am. J. I Cardiol. 1999. - V.83.- P.17-21.
24. Haffner S.M. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus / Haffner S.M., Greenberg A.S., Weston W.M. et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 679-684.
25. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. - 2002. - Vol. 83. - P. 1043-1065.
26. Hurst R. T., Lee R. W. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management / Hurst R. T., Lee R. W. // Ann. Intern. Med.- 2003.- Vol. 139.- P. 824-834.

27. Ilia R. Coronary colaterals in patients with normal and impaired left ventricular systolic function / Ilia R., Carmel S., Cafri C, Gueron V. // Int. J. Cardiol. 1998. - Vol. 63.2. - P. 151 -153.
28. Kalant D. Increased postprandial fatty acid trapping in subcutaneous adipose tissue in obese women / Kalant D., Phelis S., Fielding B.A. et al. // J. Lipid Res. – 2000. – Vol. 41. – P. 1963-1968.
29. Magadle R. C-reactive protein as a marker for active coronary artery disease in patients with chest pain in the emergency room / Magadle R., Weiner P., Beckerman M. et al. // Clin. CARDIOL- 2002.- Vol. 25 (10).- P. 456-460.
30. Nishimura R.A. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosseta stone / Nishimura R.A., Tajik A.J.// J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 60. - P. 8-18.
31. Smith SC Jr, AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology./ Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO et al. //Circulation. 2006. – Vol.114 (10). –P.385–484.
32. Tsuruta M. Hyperinsulinaemia as a predictor of hypertension: an 11-year follow-up study in Japan / Tsuruta M., Hashimoto R., Adachi H. et al. //J. Hypertension. – 2000. – Vol. 118. – P. 483-488.
33. Аметов А.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. - № 27.-с.28-32.
34. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // Новості медицини і фармації. – 2012. - № 12 (422).
35. Аметов А.С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / А.С. Аметов // Русский медицинский журнал.- 2011. – № 13. – с. 42-47.